

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE ^{No} 142

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Louis COIGNET

Né le 17 Août 1900 à Alligny-en-Morvand (Nièvre)

Ancien Interne de l'Hôpital de St-Germain

CONSIDÉRATIONS sur L'IMMUNITÉ

ET

quelques applications des Vaccins locaux

Président de thèse : M. le Professeur CARNOT

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1925

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Louis COIGNET

Né le 17 Août 1900 à Alligny-en-Morvand (Nièvre)

Ancien Interne de l'Hôpital de St-Germain

CONSIDÉRATIONS sur L'IMMUNITÉ

ET

quelques applications des Vaccins locaux

Président de thèse : M. le Professeur CARNOT

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1925

LE DOYEN..... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	GUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	N...
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgic ¹ .	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ¹ .
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	LE LORIER.....	Obstétrique.
BASSET.....	Pathologie chirurgic ¹ .	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
BEAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.	LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
BRANCA.....	Histologie.	LIAN.....	Pathologie médicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ¹ .
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.....	Obstétrique.
CADENAT.....	Pathologie chirurgic ¹ .	MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ¹ .
CHAMPY.....	Histologie.	MONDOR.....	Pathologie chirurgic ¹ .
CHIRAY.....	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgic ¹ .
CLERC.....	Pathologie médicale.	MULON.....	Histologie.
DEBRÉ.....	Hygiène.	PHILIBERT.....	Bactériologie.
de JONG.....	Anatomie pathologique.	RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
DUVOIR.....	Médecine légale.	RICHET Fils.....	Physiologie.
ÉCALLE.....	Obstétrique.	ROUVIÈRE.....	Anatomie.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale.	N... ..	Physique médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.	TANON.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment.	TIFFENEAU.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
HEITZ-BOYER...	Urologie.	VERNE.....	Histologie.
HOVELACQUE...	Anatomie.	VILLARET.....	Pathologie médicale.
HOYEUX.....	Parasitologie	WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
LAMUS.....	Physiologie.	RETTERRER.....	Histologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.	ROUSSY.....	Anatomie pathologique.
GUENIOT.....	Obstétrique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

LEUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LACENEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale in- fantile.
LÉRJ.....	Clinique médicale.
LOEPER.....	Clinique médicale.

MM.

OMBRÉDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
RATHERY.....	Clinique médicale.
SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
TERRIEN.....	Clinique ophtalmologie.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N... ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

AUX MIENS

ET A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT,
Professeur de Thérapeutique ;
Médecin des Hôpitaux ;
Membre de l'Académie de Médecine ;
Officier de la Légion d'Honneur.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur GILBERT ;
M. le Professeur Marcel LABBÉ ;
M. le Professeur agrégé LENORMANT ;
M. le Docteur LAUNAY ;
M. le Docteur FUNCK-BRENTANO ;
M. le Professeur LEGUEU ;
M. le Professeur SÉBILEAU ;
M. le Professeur agrégé LEREBoullet.

AVANT-PROPOS

Sur le point de quitter l'Hôpital de Saint-Germain, nous ne pouvons résister à la tentation de dire un mot d'adieu à ceux auxquels nous devons d'y avoir vécu des heures à la fois agréables et profitables.

Les Docteurs CHERECHIEWSKI et VENOT ont été des Maîtres d'une bonté et d'une loyauté dont nous ne pouvons trop leur rendre hommage. L'intégrité de leur conscience professionnelle et la dignité de leur conduite déontologique nous ont poussé souvent à solliciter leurs conseils et leur appui qu'ils nous ont accordés avec bienveillance. Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions vivement le Docteur LARGET du souci qu'il a témoigné de nous inculquer quelques notions de technique chirurgicale, et regrettons la brièveté du séjour passé avec lui.

Au Docteur MOREAU, le dévoué Chef de Laboratoire, qui nous a orienté et guidé dans l'élaboration de notre thèse et dont les multiples recherches microbiologiques pratiquées pour notre documenta-

tion nous ont été si précieuses, nous adressons, avec nos remerciements, l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous emportons le souvenir bien doux de l'harmonie qui régnait à la salle de garde de l'Hôpital, et nous unissait à nos amis et collègues d'Internat, les Docteurs DIAMANT, BASCOU, JOUANNEAU, WILBERT, auxquels il est superflu de rappeler des sentiments dont ils eurent les preuves.

INTRODUCTION

Lorsque, fréquentant les services hospitaliers chirurgicaux, on compare la guérison des plaies et interventions aseptiques à celle des mêmes lésions en milieu infecté, on est frappé d'une part de la rapidité, de la bénignité et de la régularité de l'évolution dans le premier cas, même après de larges mutilations traumatiques ou opératoires, et d'autre part, de la gravité et de la lenteur des régénérations tissulaires dans le second.

L'organisme sain fait facilement les frais d'un traumatisme ou d'une opération lorsque la cicatrisation se fait aseptiquement, par première intention; mais le processus de réparation est défaillant dès qu'au besoin de régénération cellulaire s'ajoute la nécessité de lutter contre le microbe.

Au cours de notre internat à l'Hôpital Saint-Germain, il nous a été possible d'observer et de suivre un grand nombre d'infectés chirurgicaux, tant à la salle de pansements où défilaient chaque jour des malades du dehors atteints de lymphangite, plaies infectées, panaris, abcès, anthrax, que dans les salles de chirurgie où nous avons pu voir fréquemment des

ostéomyélites, des infections péritonéales par perforation appendiculaire, des infections utérines post-partum et post-abortum, des fractures compliquées.

A ces malades, il était appliqué, suivant les cas, et mis à part les incisions, excisions ou débridements qui étaient pratiqués selon les indications, des pansements à l'alcool, des pansements humides chauds, des drainages par mèches ou par tubes de caoutchouc, avec ou sans irrigation continue par la méthode de Carrel et les vaccins injectables anti-pyogènes, en particulier le vaccin du Professeur DELBET.

A côté du traitement classique ainsi institué et parallèlement à lui, nous avons voulu étudier et comparer les résultats thérapeutiques obtenus dans des cas analogues par la vaccination locale suivant la technique préconisée par le Professeur BESREDKA. La vaccination locale par pansements, la seule que nous ayons employée, a été instituée chez 80 malades environ avec des résultats encourageants.

Dans ce qui va suivre nous nous attacherons à montrer en quoi l'immunité générale de l'organisme, telle qu'il est classique de la concevoir diffère de l'immunité locale de BESREDKA; comment, en conséquence, à chacune de ces conceptions, s'adapte une méthode vaccinothérapique spéciale. Nous rapporterons enfin les observations les plus démonstratives des cas traités par vaccination locale, et signalerons les résultats que nous a donnés l'application de cette méthode.

❖

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE THEORIQUE

CHAPITRE PREMIER

CONCEPTION GÉNÉRALE DE L'IMMUNITÉ

L'immunité est l'état biologique d'un organisme qui échappe à l'action pathogène d'un microbe ou d'un virus déterminé, lequel est susceptible de frapper une autre espèce ou un autre individu de la même espèce, soumis aux mêmes causes de contagion et aux mêmes conditions d'inoculation. Tantôt l'individu résiste à l'attaque microbienne d'emblée et ne contracte jamais la maladie, tantôt il ne s'y soustrait qu'après en avoir subi une première atteinte.

De nombreux exemples d'immunité, faciles à observer, étaient connus des anciens. On savait que diverses maladies très contagieuses pour l'homme ne menacent aucunement les animaux domestiques et que, en revanche, ceux-ci peuvent être atteints par des épizooties n'offrant aucun danger pour notre

espèce; que certaines races animales exclusivement, sont frappées par une maladie déterminée, alors que d'autres y résistent invariablement. On savait aussi que les maladies contagieuses n'entraînent pas fatalement la mort et que certaines d'entre elles confèrent, aux individus qui recouvrent la santé, une résistance plus ou moins solide et durables à de nouvelles atteintes du même mal, les rendant ainsi insensibles aux contagions ultérieures : le bénéfice qu'une première atteinte confère ainsi constitue l'immunité acquise.

Immunité naturelle, prérogative de l'espèce ou de la race, et que l'organisme possède par droit de naissance; immunité acquise due à une atteinte spontanée qui guérit, ou à une intervention réalisée à titre préventif, voilà les deux aspects différents de l'état réfractaire. A titre d'exemples il suffit de rappeler l'immunité naturelle de la poule à l'égard du charbon et du tétanos, l'immunité acquise de l'homme après une première atteinte de fièvre typhoïde ou de variole.

Par quel mécanisme un sujet est-il réfractaire à l'infection ? Les défenses de l'organisme sont multiples et l'acte préalable à l'infection, la pénétration locale dans les tissus rencontre de nombreux obstacles : les téguments qui se renouvellent et s'exfolient, les épithéliums vibratiles de revêtement, les sécrétions muqueuses, sont des barrières naturelles contre l'invasion microbienne; mais ces facteurs qui existent chez les individus immuns comme chez ceux

qui ne le sont pas n'expliquent pas le mécanisme intime de l'immunité.

Pour ce faire, PASTEUR émit la théorie de l'épuisement qui supposait que les microbes épuisent rapidement dans les organismes réfractaires les matériaux nutritifs dont ils ne peuvent se passer ; puis CHAUVEAU formula la théorie de la rétention d'après laquelle les microbes envahisseurs déversent dans l'organisme des produits d'excrétion qui gênent leur développement ultérieur. Le mécanisme protecteur fut mis en lumière en 1883, lorsque METCHNIKOFF surprit l'intervention, dans la lutte contre les microbes, d'une fonction physiologique normale : la phagocytose. Ce rôle de phagocytose est assuré principalement par les leucocytes, mais il n'est pas dévolu à toutes les variétés leucocytaires, et n'est point l'apanage des seuls leucocytes. Si l'activité phagocytaire anti-microbienne appartient surtout aux polynucléaires, il existe aussi des cellules fixes, dont le rôle n'est point négligeable : ce sont les endothéliums des capillaires, certains éléments cellulaires du tissu conjonctif, les cellules de KUPFER du parenchyme hépatique, les cellules endothéliales des séreuses et du grand épiploon et des éléments de la moelle des os, des ganglions lymphatiques et de la rate.

La phagocytose joue un rôle incontestable dans le mécanisme de l'immunité ; cependant le sérum sanguin ne reste pas inactif à l'égard des microbes et il renferme des substances défensives, adjuvantes de l'action phagocytaire, mais dont nous ne pouvons pas

arriver à saisir d'une façon précise la genèse et le mode d'action. On admet que ces substances, auxquelles on a donné le nom générique d'anticorps, sont spécifiques, c'est-à-dire qu'elles sont strictement adaptées à la destruction ou à la neutralisation d'un virus déterminé.

Les anticorps sont de plusieurs ordres. On a tout d'abord observé que certains sérums d'animaux possédant l'immunité naturelle avaient des propriétés bactéricides vis-à-vis des microbes; et ce fut FODOR qui, le premier, signala l'action bactéricide du sang de lapin à l'égard de la bactérie charbonneuse. Cette propriété existe également dans le sérum d'animaux expérimentalement immunisés, et c'est la manifestation de ce pouvoir qui a conduit à la découverte de la bactériolyse connue sous le nom de phénomène de PFEIFFER. Cependant un animal peut être réfractaire à une infection, alors que son sérum constitue *in vitro* un milieu de culture favorable au microbe qui crée cette infection. BUCHNER a attribué le pouvoir bactéricide du sérum à la présence d'une substance qu'il a appelée alexine, et qui serait détruite par la chaleur à 55° pendant une heure. D'autre part, les recherches de BORDET et GENGOU, de METCHNIKOFF, d'EHRlich ont montré que le sérum ainsi chauffé, s'il est à lui seul incapable de produire la bactériolyse, modifie toutefois les corps microbiens qui peuvent être ensuite détruits par un sérum frais quelconque; cette substance résistante à la chaleur à 70° qui sensibilise les microbes et permet leur des-

truction par un autre sérum frais a été nommée sensibilisatrice, ou ambocepteur. Après les constatations de CHARRIN et ROGER en 1889, BORDET signala le développement en amas, dans le sérum d'animaux immunisés, des microbes contre lesquels ils étaient vaccinés. On en attribua la cause à la présence d'agglutinines, et cette notion devait devenir, en 1896, la base de la méthode de séro-diagnostic du Professeur WIDAL. Il a été, d'autre part, signalé par KRAUS que les immuns-sérums renfermaient des précipitines, c'est-à-dire des anticorps doués de la propriété de former avec les filtrats microbiens un précipité stable; METCHNIKOFF et WRIGHT ont observé l'accélération de la phagocytose qui se produit en présence de sérums provenant d'animaux immunisés, et ont donné à la substance qui favorise cette destruction le nom de stimuline ou d'opsonine. Les sérums d'animaux réfractaires renferment enfin des antitoxines qui concourent pour une part à l'immunité sans qu'on sache exactement comment elles agissent sur les toxines microbiennes.

Quels que soient les causes ou les organes formateurs de ces anticorps, il est logique de supposer que leur présence joue un rôle dans le mécanisme de l'immunité. Lorsqu'ils n'existent pas dans le sérum d'un sujet, ils y apparaissent lorsqu'une première atteinte de l'infection confère l'immunité acquise, ou qu'artificiellement on inocule dans l'économie le virus atténué incapable de déclancher la maladie typique, mais apte toutefois à produire une réaction humo-

rale d'où naîtra l'immunité spécifique cherchée : immunité active. On confère également l'immunité par l'injection d'anticorps formés dans un autre organisme, et on les introduit dans le sujet neuf en même temps qu'une certaine quantité du sérum où ils ont pris naissance, et qui lui-même doit avoir la propriété de n'être pas toxique pour les globules sanguins du sujet inoculé, c'est-à-dire de ne pas produire d'hémolyse; dans ce dernier cas, l'organisme ne fait pas lui-même les frais de sa résistance, il utilise les armes qu'on lui a procurées : c'est l'immunité passive.

En définitive, l'immunité générale nous apparaît donc, suivant la théorie classique, comme l'état de résistance d'un être vivant qui dispose grâce à ses leucocytes et aux anticorps dont il est pourvu, de moyens de défense capables de juguler sans réaction générale les contagions infectieuses auxquels il est exposé.

CHAPITRE II

LES VACCINS INJECTABLES

Sans préjuger du rôle des anticorps et de la valeur des diverses théories qui leur accordent le pouvoir d'établir l'immunité par tel ou tel mécanisme, nous resterons en terrain conquis en disant qu'ils sont les témoins, d'ailleurs inconstants, de l'état réfractaire de l'organisme. Il était donc logique de chercher à en provoquer l'apparition chez un sujet et de vérifier si, de ce fait, l'immunité lui était conférée.

Bien avant que la théorie tentât d'expliquer l'immunité, l'état de résistance que les sujets atteints une fois d'une affection, telle que la variole, opposaient à une seconde attaque de la même maladie, avaient le point de départ de tentatives thérapeutiques. La variolisation fut essayée de temps immémorial en Chine et en Perse, et pratiquée en Europe au XVIII^e siècle : ce furent les premiers pas de la vaccination empirique ; on vaccinait les sujets sains avec de la lymphe provenant de pustules varioliques. Celle-ci était prise sur un malade atteint de variole discrète ; elle était desséchée, atténuée par la lumière et par le temps et ne provoquait parfois qu'une

variole bénigne qui mettait le sujet à l'abri d'une variole grave ultérieure. La question fit un progrès remarquable avec JENNER qui, en 1798, substitua à la variolisation les inoculations de cow-pox. Mais la méthode ne devint scientifique qu'avec les travaux de PASTEUR. Ses recherches sur l'atténuation des virus par le vieillissement des cultures à propos du choléra des poules, poursuivies de 1878 à 1880, marquent le début de la période expérimentale où l'on chercha à l'aide de virus atténués ou de virus vivants, mais injectés en petite quantité, à protéger les animaux contre certains germes virulents. En 1881, PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX préparèrent le vaccin anticharbonneux qui donna les résultats merveilleux de POUILLY-LE-FORT. En 1887, SALMON et SMITH, ROUX et CHAMBERLAND réussirent à immuniser des animaux non seulement en leur injectant des virus vivants ou atténués, mais encore des bactéries tuées. L'application à l'homme fut réalisée en 1883 par un bactériologiste espagnol, qui le premier vaccina contre le choléra au cours d'une épidémie. La méthode se répandit de plus en plus et fut appliquée dans la rage (PASTEUR), la peste (HAFFKINE), la typhoïde (CHANTEMESSE, WRIGHT), et non seulement à titre préventif, mais dans un but curatif.

On s'est servi et on utilise encore, pour préparer les vaccins, des procédés très variables dont le nombre même témoigne de leur imperfection et du doute où nous restons plongés en ce qui concerne l'action intime des produits obtenus. Pour la plu-

part, les vaccins préconisés à l'heure actuelle sont des émulsions microbiennes, préparées à l'aide de cultures sur milieux électifs, solides en général. Après un séjour de vingt-quatre ou quarante-huit heures à l'étuve à 37°, la culture est assez abondante; on recueille les corps microbiens et on les mélange de façon homogène à des liquides qui leur serviront de véhicule pour être injectés. Tantôt l'émulsion est préparée avec du sérum physiologique à 9 p. 1.000, tantôt on l'obtient avec de l'huile : c'est le lipovaccin. Ces émulsions microbiennes sont dosées, c'est-à-dire qu'on calcule nombre de microbes contenus dans 1 cmc. et soumises ensuite à des traitements différents les uns des autres, mais dont le résultat doit être d'atténuer la virulence des germes. Dans certains cas, cette atténuation est obtenue par vieillissement des cultures microbiennes, comme dans la préparation du vaccin du Professeur DELBET, du vaccin antirabique; dans d'autres, les émulsions où les cultures sont traitées par l'oxygène comprimé, les rayons ultra-violets, l'électricité, les rayons X, et plus fréquemment par la chaleur ou les agents chimiques. Ces derniers jouissent actuellement d'une grande faveur : on emploie l'éther, l'alcool-éther, l'iode avec neutralisation secondaire par l'hyposulfite de soude, les dérivés du fluor, la formaldéhyde. On accuse la chaleur de détruire ou de transformer les produits bactériens thermolabiles (M. RENAULT), mais les antiseptiques ne sont peut-être pas non plus à l'abri de tout reproche. Sous le nom de vaccins sensibilisés, le

Professeur BESREDKA a employé des corps microbiens vivants, mais que le contact avec un sérum immun a imprégnés de sensibilisatrice spécifique, et qui confèreraient une immunité prompte, forte et durable. Les vaccins peuvent être monovalants, préparés avec une seule souche microbienne (une seule variété de staphylocoque issu d'une ostéomyélite) ou polyvalents, renfermant plusieurs souches provenant d'affections différentes à même germe pathogène (furuncle, anthrax, ostéomyélite) ; ils peuvent être unimicrobiens et ne contenir qu'une seule espèce bactérienne (streptocoque), ou polymicrobiens, et dans la composition desquels entreront, par exemple, des streptocoques, des staphylocoques et des bacilles pyocyaniques. Les souches microbiennes qui servent à la préparation des vaccins sont récoltées sur le malade même auquel le vaccin sera injecté, ou sur des lésions de même nature ayant évolué chez un autre sujet : on obtient dans le premier cas un auto-vaccin, dans le second un stock-vaccin.

Les doses et les voies d'administration des vaccins sont variables. La posologie varie avec la valeur vaccinale du produit, qui dépend du mode d'atténuation des germes et de leur nombre dans l'unité de volume injecté (le cmc.). L'introduction par injection intra-veineuse est un procédé très actif, assez souvent suivi de réactions générales violentes et peu employé. Les injections intra-musculaires sont mieux supportées, mais on recourt le plus fréquemment aux injec-

tions sous-cutanées, qui donnent des résultats suffisamment actifs et rapides.

La vaccination ainsi réglée n'est pas exempte de quelques accidents et de certaines contre-indications. Nous avons déjà signalé les réactions locales ou générales violentes qui accompagnent l'injection : douleur, rougeur, tuméfaction avec, parfois, suppuration locale; fièvre élevée, agitation, frissons, vomissements, le plus souvent passagers, mais qui ne laissent pas d'inquiéter sérieusement le malade et son entourage. Les tares organiques peuvent constituer des contre-indications à la vaccination; il y a lieu, en particulier, de s'abstenir ou d'être très prudent chez les tuberculeux, les cardiaques, les malades porteurs de lésions rénales. Récemment, on a donné sur le mode d'action de certains vaccins, notamment au cours des infections pyogènes, une interprétation différente de celle à laquelle conduit la théorie classique. On a pensé qu'ils ne produisaient un effet salutaire que grâce à une violente réaction générale de l'organisme, et que leur rôle était moins de provoquer la production d'anticorps spécifiques que de déclencher un choc (choc peptonique ou protéique) par déséquilibre humoral, dont la réaction générale est le témoin.

CHAPITRE III

L'IMMUNITÉ LOCALE

Nous avons vu précédemment que l'immunité, telle que l'admettent et l'enseignent les microbiologistes, consiste dans l'élaboration par les humeurs de l'organisme infecté d'anticorps spécifiques dont le rôle est de concourir *in-vivo* à la destruction des germes pathogènes. Nous restons dans l'inconnu quand il s'agit de savoir quels sont les éléments cellulaires qui fabriquent ces anticorps et s'ils prennent naissance au siège même des lésions organiques ou, au contraire, s'ils sont le résultat d'actions complexes s'exerçant à distance, en des points déterminés ou variables de l'économie.

Par une suite d'intéressantes recherches expérimentales sur les vaccinations anti-charbonneuse, anti-typhique, et anti-dysentérique, le Professeur BESREDKA a montré que l'immunité pouvait se réaliser autrement que par l'action des anticorps et de la phagocytose et que l'immunité générale n'était due qu'à l'état réfractaire local d'éléments cellulaires au niveau desquels se localise primitivement l'infection.

Nous rappellerons brièvement en quoi consistèrent quelques-unes de ces expériences, méthodiquement conçues et judicieusement interprétées, au sujet de la vaccination anti-dysentérique.

1° L'injection intra-veineuse, chez le lapin, de bacilles vivants (SHIGA) amène la mort de l'animal en 24 ou 48 heures. A l'autopsie, les lésions anatomiques siègent exclusivement sur l'intestin; le sang et l'urine sont stériles à l'ensemencement, mais le contenu de la vésicule biliaire et de l'intestin grêle donne une culture pure de bacilles de SHIGA.

2° L'injection d'une forte dose de bacilles de SHIGA vivants dans le tissu cellulaire sous-cutané du lapin ne produit à aucun moment de septicémie; il se produit au lieu d'injection une réaction locale oedémateuse. La mort survient dans trois ou quatre jours, suivant la dose injectée. L'autopsie ne permet de retrouver des lésions qu'au niveau de l'intestin, et parmi les ensemencements pratiqués avec le sang et les viscères, seuls donnent des cultures de bacilles de SHIGA ceux provenant de l'intestin grêle et en moins grand nombre de la bile.

3° L'ingestion de bacilles de SHIGA vivants est mortelle pour l'animal (lapin ou souris). L'ingestion de bacilles tués tantôt aboutit à la mort, tantôt reste inoffensive: le résultat dépend de la résistance de l'animal et de la dose de virus administré. Les animaux qui meurent sont trouvés porteurs, à l'autopsie, de lésions siégeant principalement à l'intestin; ceux qui survivent, sacrifiés le cinquième jour qui

suit l'ingestion, présentent des foyers hémorragiques de la muqueuse intestinale, témoins d'un processus inflammatoire en régression.

4° Une seule ingestion de bacilles tués détermine l'apparition d'agglutinines spécifiques dans le sérum des lapins pendant un temps limité : 20 jours environ, agglutination au 1/200 au maximum. Les agglutinines ne persistent pas et ne réapparaissent pas chez le même animal si on renouvelle les repas microbiens.

5° Des souris qui ont reçu en injection sous-cutanée du sérum de lapins ayant résisté aux ingestions de bacilles succombent comme les souris témoins à l'inoculation intra-péritonéale de bacilles vivants.

6° Des lapins qui ont résisté à une ou plusieurs ingestions de bacilles morts supportent, 10 à 20 jours après, et sans autre dommage qu'un peu de perte de poids, l'inoculation intra-veineuse de bacilles vivants qui tuent les témoins en 24 ou 48 heures.

De cette série d'expériences on peut tirer les conclusions suivantes :

Quel que soit son mode d'introduction, le virus dysentérique présente une affinité particulière pour l'intestin (Ex. 1, 2 et 3). Ses effets pathogènes y sont d'autant plus brusques et accusés qu'il s'y rend plus directement et plus massivement. L'organisme tend à se débarrasser des corps microbiens en les éliminant par l'intestin.

Après l'injection de bacilles tués dans la circulation, on observe, si la mort ne survient pas, et dans

un délai de 12 à 20 jours, une production considérable d'anticorps qui augmentent encore si on renouvelle par la suite l'injection ; l'ingestion des mêmes corps microbiens ne détermine, au contraire, que l'apparition transitoire de quelques anticorps dont les seuls décelables *in-vitro* sont les agglutinines (Ex. 4). On ne trouve pas d'anticorps préventifs, capables d'immuniser passivement par sérothérapie un animal neuf (Ex. 5).

Les animaux traités par ingestions uniques ou multiples de bacilles tués sont réfractaires à l'infection dysentérique mortelle pour les témoins (Ex. 6). Ils ont donc acquis une immunité active solide comparable à celle obtenue par injection microbienne vaccinante.

Des recherches identiques furent faites avec les bacilles typhique et paratyphique B et ont abouti aux mêmes conclusions : ces microbes possèdent un tropisme remarquable pour le tractus intestinal où prédominent les lésions ; le pouvoir agglutinant du sérum des animaux vaccinés *per os* disparaît rapidement et ne se reproduit pas par de nouvelles ingestions bactériennes ; son pouvoir préventif a une durée très courte, et cependant l'animal reste solidement vacciné contre l'infection typhique. Le vibrion cholérique a donné lieu à des constatations du même ordre : les animaux soumis à l'inoculation succombent à la suite de lésions intestinales ; ceux qui survivent ont concentré au niveau de leur muqueuse intestinale les vibrions injectés qu'on ne retrouve

nulle part ailleurs; l'immunité ne se développe, indépendamment des anticorps qui peuvent être constatés alors qu'elle est absente, que si la muqueuse de l'intestin a été lésée.

Avec d'autres virus, notamment le bacille du charbon, le virus vaccinal et le staphylocoque, dont les localisations pathogènes au niveau de la peau sont exclusives ou à tout le moins prédominantes, l'expérimentation a conduit aux mêmes conclusions : l'infection cutanée est nécessaire pour qu'apparaissent les symptômes morbides caractéristiques de l'affection, nécessaire aussi pour que se développe l'immunité, comme le Professeur BESREDKA l'a judicieusement établi pour l'infection charbonneuse. L'expérimentation qui se poursuit nous apprendra peut-être que d'autres organes ou tissus sont doués d'un pouvoir d'immunisation spécifique qui n'est, à l'heure actuelle, pas soupçonné.

De ces recherches, il se dégage la notion d'un tissu ou d'un organe réceptif dont l'atteinte au cours de la maladie précède toujours les localisations secondaires : tels l'intestin au cours de la typhoïde, la peau au cours du charbon; celle de l'élaboration de l'immunité dans chaque cas déterminé par ce même tissu sur lequel le virus se fixe électivement ; nous y trouvons aussi une nouvelle forme de l'immunité, que, contrairement à la doctrine classique, nous ne pouvons mesurer par la recherche des anticorps ou du pouvoir préventif, mais uniquement par l'état réfractaire du sujet qui la possède,

Le Professeur BESREDKA a émis sur le mécanisme de cette immunité locale, qui s'accompagne le plus souvent de l'immunité générale de l'organisme tout entier, une hypothèse qui fait abstraction des données classiques.

Pour lui, en effet, l'individu qui contracte une maladie infectieuse suivie d'immunité ferme à la suite de cette première atteinte, la zone de son économie où l'invasion microbienne est dangereuse ; il est à l'abri d'une récurrence parce que ses cellules réceptives ont perdu leur tropisme spécifique et sont devenues invulnérables au virus qui les a lésées une première fois.

L'élément infectieux envahissant un organisme peut emprunter plusieurs voies. Si le virus ne passe pas au contact des cellules réceptives, il tend à susciter les défenses générales de l'organisme, en particulier la phagocytose, et les anticorps apparaissent comme témoins de cette lutte. Si le microbe succombe avant d'avoir pu se fixer sur les cellules à tropisme positif, aucune affection ne se déclare, mais aucune immunité n'est conférée. Si l'agent pathogène, au contraire, résiste, il vient léser en premier lieu le tissu pour lequel il a une affinité particulière et l'immunité spécifique se développe. Si le virus est mis d'emblée au contact des cellules sur lesquelles il détermine primitivement ses lésions, on ne trouve pas d'anticorps, ou bien on en trouve en faible quantité tant qu'il reste cantonné à leur niveau ; il n'y a pas lutte entre les phagocytes et les microbes,

et cependant l'immunité est acquise et se manifeste rapidement. Tout se passe comme si le virus-vaccin, mis au contact des éléments cellulaires réceptifs leur abandonnait une substance d'origine microbienne, pour laquelle ils ont une affinité particulière et dont l'effet serait de saturer, de neutraliser cette affinité.

Cette nouvelle conception de l'immunité n'a pas, jusqu'ici, trouvé un crédit absolu auprès de tous les chercheurs. Certains auteurs ont cru devoir interpréter différemment les résultats obtenus. Reprenant les expériences sur le charbon, GRATIA, BOQUET concluent que la peau ne leur a pas paru être un tissu à tropisme spécifique. D'autre part, les organes dits spécifiquement réceptifs et immunisants ne sont-ils pas souvent, et peut-être exclusivement, une porte d'entrée du virus ou des vaccins qu'on met à leur contact et qui agissent en filtrant à travers ces cellules des produits capables de déterminer l'apparition de l'immunité, comme d'autres substances déterminent l'anaphylaxie digestive (LANGERON, ARLOING, SPASSITCH) ?

Dans la vaccination par injections de cultures microbiennes tuées ou sensibilisées on introduit dans la circulation des substances protéiques, — en particulier les corps microbiens, les milieux liquides dans lesquels ils ont cultivé ou sont en suspension, — sur le rôle desquelles nous ne sommes pas fixés et qui président peut-être à l'élaboration des anticorps. Dans la vaccination locale, il se peut au contraire, que le support protéique du virus soit arrêté, par la

peau ou l'intestin, sinon d'emblée, au moins après une première application, et que de ce fait les anticorps n'apparaissent pas ou apparaissent en faible quantité et pendant un temps limité.

De plus, si on admet que l'immunité existe parce que les cellules réceptives réagissent pour leur propre compte et s'immunisent elles-mêmes, sans le concours d'autres agents de l'économie, on peut tout aussi bien supposer que ces cellules n'ont qu'un rôle passif et que leur indifférence à l'agression microbienne est la conséquence d'une immunité générale élaborée en d'autres points de l'organisme, à la suite du premier contact infectieux, vaccinal ou spontané.

Sans conclure d'une façon absolue que l'immunité s'élabore *in situ*, par les seules réactions cellulaires locales, il est toutefois judicieux d'observer que l'état réfractaire local est la forme sous laquelle elle se manifeste dans nombre de cas, et qu'elle peut être obtenue par contact du vaccin approprié avec les organes ou tissus spécifiques.

CHAPITRE IV

LES VACCINS LOCAUX

Si l'immunité est, conformément à l'hypothèse du Professeur BESREDKA, le résultat d'une élaboration ou d'une réaction énigmatiques au sein des tissus réceptifs, il est logique de chercher à vacciner les sujets en mettant d'emblée les tissus au contact même des vaccins spécifiques. Il y a longtemps que l'expérimentation a été tentée de la vaccination par voie buccale contre divers états intestinaux, en particulier la fièvre typhoïde et la dysenterie. La première idée de réaliser ainsi la vaccination se trouve dans une note présentée en 1880 à l'Académie des Sciences, signée de PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX, et dans laquelle il est signalé que « les poules nourries avec des aliments souillés de microbes du choléra des poules, lorsqu'elles ne meurent pas, peuvent être vaccinées ». Plus tard, KLEMPERER, METCHNIKOFF et d'autres expérimentateurs, reprirent les essais en ingérant eux-mêmes ou en faisant ingérer des cultures de vibrions cholériques ou de bacilles typhiques vivants ou tués par chauffage. Depuis, de nombreux travaux sont

venus confirmer la méthode pour les infections générales, mais dans le domaine chirurgical, il ne paraissait pas possible, avant la communication de BESREDKA en 1923, de vacciner localement contre des infections pyogènes. Cependant, l'expérimentation du pansement staphylococcique chez le cobaye, la communication de BASS, BROUET et SOUPAULT sur « Les pansements anti-microbiens dans la pratique humaine », contribuèrent à susciter les essais de vaccination locale dans les affections chirurgicales, et ouvrirent un champ d'action fertile d'enseignements. La vaccination locale peut être réalisée par contact ou par injection intradermique du vaccin au voisinage des lésions cutanées. Nous avons exclusivement employé, afin de mieux en étudier la valeur thérapeutique, la méthode qui consiste à appliquer extérieurement le vaccin, *in situ*, sans jamais l'injecter, sous forme de pansements, ou d'irrigations.

Nous avons utilisé tantôt des auto-vaccins, provenant des souches microbiennes des malades eux-mêmes et préparés soit avec le microbe spécifique de la lésion, soit avec les associations microbiennes rencontrées au niveau de la plaie; tantôt des stock-vaccins uni ou pluri-microbiens ayant pour souches soit une ou plusieurs variétés du même microbe récolté sur des lésions identiques ou différentes, soit plusieurs espèces microbiennes associées.

Les premiers stock-vaccins que nous avons employés provenaient de l'Institut Pasteur où ils étaient préparés sous la direction du Professeur BESREDKA.

Dans la suite, le Docteur MOREAU, Chef de Laboratoire de l'Hôpital, a préparé lui-même, avec une compétence à laquelle nous rendons hommage, les auto-vaccins et la plupart des stocks-vaccins que nous avons utilisés.

Voici, résumée, sa technique de préparation, telle qu'il a bien voulu nous la communiquer; et qui est la même pour les stock-vaccins et les auto-vaccins.

Tout d'abord, il s'agit de reconnaître le ou les microbes contenus dans l'échantillon du pus prélevé. Après coloration simple (thionine, bleu de toluidine, Gram) on pratique un examen direct (entre lame et lamelle, en goutte pendante). Ce premier examen donne une idée de la variété et de l'abondance de la flore microbienne. Puis on ensemence le pus, d'autant plus largement qu'il est apparu plus pauvre en bactéries, sur le milieu électif correspondant au microbe observé (gélose simple, gélose à l'œuf, sérum coagulé, gélose ascite, bouillon peptoné, bouillon à l'œuf, eau peptonée, milieu T). Sur le milieu ensemencé, on recueille une colonie microbienne qu'on repique dans un milieu liquide constitué par du bouillon-panse. Le bouillon-panse est formé par le mélange d'une macération de viande avec le liquide obtenu en faisant digérer artificiellement un estomac de porc haché. Le bouillon ensemencé est mis dans un bœlle d'une contenance proportionnée à la quantité du vaccin qu'on veut obtenir, et maintenu à l'étuve à 37° pendant 8 à 10 jours. Après quoi on filtre sur bougie; on procède ensuite à la mise en

ampoules stériles qui sont chauffées à 60° pendant une heure, et lorsque la stérilité de leur contenu est vérifiée elles sont prêtes à être utilisées. Lorsque le pus s'est montré également riche en plusieurs bactéries, on l'ensemence sur plusieurs milieux électifs, et une colonie de chacun des microbes est repiquée isolément dans un ballon de bouillon-panse. Au moment de la mise en ampoules, on mélange les vaccins obtenus dans les proportions voulues, et on obtient ainsi un vaccin polymicrobien.

Les bouillons-vaccins ont les caractères suivants : ce sont des liquides limpides, jaunâtres, d'odeur désagréable, non toxiques par injection aux animaux de laboratoire. Le Professeur BESREDKA a établi expérimentalement, pour le vaccin staphylococcique chez le cobaye, que les propriétés vaccinantes étaient dues à une substance thermostable et spécifique, non détruite à 120° pendant 20 minutes. La répartition des vaccins en ampoules scellées de faible volume (5 à 10 cc.) leur assure une conservation indéfinie, et permet de n'utiliser à chaque pansement que la quantité nécessaire.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE ET INDICATIONS DE LA VACCINATION LOCALE

La technique de la vaccination locale au cours des affections chirurgicales est d'une extrême simplicité. On peut procéder de deux façons, dont le but est le même d'ailleurs, mais qui rencontrent chacune leurs indications respectives suivant la lésion que l'on se propose de traiter, le pansement, l'irrigation. La méthode la plus simple, celle qui est le plus souvent employée, consiste à appliquer sur la lésion un pansement de compresses de gaze, imbibées de vaccin, et recouvertes d'une couche de coton et d'une bande Velpeau. Si la lésion est uniquement en surface, rien de plus facile : on nettoie la peau avoisinante avec du

•

savon liquide, puis à l'eau stérile; on enlève ensuite soigneusement, soit aux ciseaux, soit avec une compresse montée sur une pince de Kocher, le pus ou les débris d'épiderme sphacélé, et on applique le pansement comme il a été dit. Dans les cas de collection purulente sous-cutanée, on incise au lieu d'élection et après avoir évacué le pus, on draine avec une ou plusieurs mèches imbibées du vaccin. Les trajets fistuleux, curettés s'il y a lieu pour activer l'évacuation des tissus mortifiés, sont soumis au drainage par mèches suivant la même technique, ou à l'irrigation et drainage combinés par tubes de Carrel. Si les plaies sont profondes, anfractueuses, comme il arrive souvent au cours des ostéomyélites, des abcès du sein, il faut avoir soin de porter les mèches vacci- nantes aussi profondément que possible dans les clapiers, en s'aidant de pinces, ou d'une sonde cannelée. En cas de métrite ou d'infection utérine post-partum, ou post-abortionum, les compresses seront introduites doucement dans la cavité utérine avec une pince, après avoir placé la malade en position gyné- cologique, découvert le col utérin au moyen du spéculum et s'être rendu compte par l'hystéromètre de la profondeur de la cavité utérine. On peut y adjoindre un petit drain de caoutchouc rigide, parti- culièrement lorsque le col étant peu dilaté, on craint qu'il ne se resserre sur les mèches et que consécuti- vement il se produise de la rétention. Le drain employé, maintenu en place par un tamponnement

du vagin, pourra être utilisé pour l'injection de vaccin dans la cavité utérine, si on le juge à propos.

Quelle sera la fréquence des pansements ainsi pratiqués ? Il ne nous est pas possible d'adopter une règle immuable, mais au cours des nombreux traitements que nous avons pratiqués par cette méthode, nous avons observé que, toutes les fois que les mèches sont enfouies profondément, ou que la suppuration est abondante, ou que le pansement est porté au contact de la muqueuse utérine, il y a avantage à le changer tous les jours. En le laissant 48 heures, nous avons remarqué des ascensions thermiques, des douleurs locales, une odeur de pourriture qui ne se reproduisaient pas lorsque le pansement était renouvelé chaque jour. Si les lésions sont superficielles, en nappe, on peut sans inconvénient ne changer le pansement que tous les deux jours.

Sans être parfaitement réglées, les indications de la vaccination locale sont extrêmement nombreuses. Nous l'avons appliquée à toutes les suppurations à microbes pyogènes et plaies infectées quelle qu'en soit la nature; c'est dire que nous ne lui avons jamais rencontré de contre-indication et qu'elle ne nous a donné aucun accident. Afin de juger avec une plus exacte appréciation les résultats de cette technique, nous l'avons le plus souvent employée sans le concours d'autres agents thérapeutiques; cependant il nous est arrivé d'y adjoindre des vaccins injectables, comme il sera indiqué dans le compte rendu des observations que nous avons recueillies.

CHAPITRE II

VACCINATION CURATRICE — OBSERVATIONS

I. — AFFECTIONS CUTANÉES

Les deux affections cutanées à pyogènes souvent rebelles qu'on rencontre très fréquemment sont le furoncle et l'anthrax. Très nombreux aussi sont les porteurs d'ulcères variqueux, mais il y a dans la pathogénie de cette lésion un facteur autre que l'infection microbienne, et de ce fait la thérapeutique doit lutter à la fois contre l'infection qui entretient le mal et les troubles trophiques locaux qui dominent l'étiologie. C'est au cours de ces lésions staphylococciques cutanées que nous avons obtenu de l'application des pansements-vaccins les résultats les plus nets et les plus rapides, peut-être parce que l'état général qui reste le plus souvent bon coopère utilement à la défense locale, peut-être aussi parce qu'on a, dans ces cas, la ressource de pouvoir attaquer le microbe dans toute la zone où il tend à proliférer. .

OBSERVATION 1

Joseph R..., 22 ans, ouvrier d'usine. Vient aux pansements, le 6 décembre 1924, pour furoncle de la nuque évo-

luant depuis 4 jours. N'a jamais eu de furoncles. Pas de sucre dans les urines. On observe un furoncle typique avec zone infiltrée de 5 à 6 cm. de diamètre. Le sommet ulcéré donne un peu d'eau roussâtre. On applique un pansement de vaccin staphylococcique (Stock-vaccin). Le malade revient le lendemain. Il accuse des phénomènes douloureux moins marqués. En retirant le pansement, on voit le bourbillon apparaître au centre de la zone indurée et s'isoler du reste des téguments. On le retire à la pince, et on applique un nouveau pansement identique au premier. Le 9 décembre, cratère rouge vif, plus de douleurs, nouveau pansement. Le malade devait revenir, il n'a pas été revu.

OBSERVATION 2

M. C..., 39 ans, entre à l'hôpital le 11 décembre pour furunculose, apparue depuis une dizaine de jours ; deux lésions prédominant : anthrax du mollet gauche, avec cratère de 3 cm. d'étendue, et anthrax de la face postérieure de la cuisse droite sensiblement des mêmes dimensions que le premier. De plus, furoncle de la face dorsale de la main gauche. Malade fatigué par insomnie due à la douleur. Inappétence. Pas de température. On fait une culture du pus recueilli au niveau de chaque anthrax : strepto et staphylo associés. Pas de sucre dans les urines. On applique le premier jour un pansement vaccin à staphylo sur chaque lésion, puis on continue les jours suivants par un vaccin polymicrobien (strepto-staphylo-pyocyanique). Pansement tous les jours. Le 14 décembre, le furoncle de la main élimine son bourbillon. La zone d'infiltration violacée qui entourait chaque anthrax s'est affaissée, les vésicules qui la recouvraient sont vidées et il ne s'en produit pas de nouvelles. Les cratères sont détergés et tendent à se combler. Les phénomènes douloureux sont moins accusés : le malade dort parfaitement, il a retrouvé son appétit. A partir de cette date, pansement tous les deux jours. L'état local s'améliore rapi-

dement. Le 24, apparition d'élevures rouges et douloureuses à la cuisse droite. Craignant de nouveaux furoncles, on les recouvre dès leur apparition d'un pansement du même vaccin. Le lendemain, elles ont à peu près complètement disparu. Le malade sort guéri le 20 janvier. Il est revu le 1^{er} février en bonne santé.

Outre ces deux observations, nous étions à l'affût des furoncles qui pouvaient apparaître incidemment chez les malades traités pour une autre affection, et dans trois cas où la vaccination fut pratiquée tout au début, nous avons observé que les signes inflammatoires avaient tourné court après la première vaccination.

OBSERVATION 3

G... Pierre, 71 ans, entre à l'hôpital le 17 octobre 1924, Ulcère étendu de la jambe droite, de 8 cm. sur 5 environ, existant, avec des alternatives d'amélioration et d'extension, depuis 4 ans. Pas de cordons variqueux du membre malade. Cicatrices anciennes d'ulcères, à peau fine et violacée. W. négatif. L'examen microbiologique de l'exsudation dénote de nombreux cocci en grappe, et en chaînette. On applique une pommade composée de : tale, oxyde de zinc, lanoline, vaseline, baume du Pérou. Une cicatrisation périphérique s'ébauche lentement, qui, au bout d'un mois, n'a pas gagné 3 mm. On remplace, le 20 novembre, la pommade par du peroxyde de zinc et on fait un traitement spécifique au sulfarsénol. La cicatrisation n'en paraît pas activée, car, le 24 décembre, l'ulcère ne s'est pas rétréci de plus de un cm. depuis l'entrée à l'hôpital. Le 27 décembre, nouvel examen bactériologique : mêmes microbes. On applique un pansement au stock-vaccin strepto-staphylo-pocyanique. Pansement tous les deux jours. Amélioration locale assez

nette au bout de huit jours. Le 20 janvier, l'ulcère ne mesure plus que 3 cm. sur 2. A partir de ce moment, la cicatrisation se ralentit de nouveau; le malade sort le 9 février avec une lésion sensiblement égale à celle observée fin janvier.

Dans ce cas il semble que le vaccin ait agi rapidement au début en activant la cicatrisation qui progressait très lentement depuis plus de deux mois que le malade était au lit en permanence. Sans avoir agi sur l'état trophique du membre atteint, l'action du vaccin a été vraisemblablement de débarrasser la plaie des associations microbiennes qui y pullulaient. Faut-il attribuer aussi une part du succès au traitement spécifique qui avait été institué ? Il nous a paru que le vaccin avait, dans ce cas, épuisé son action après trois semaines de traitement, sans que nous puissions nous expliquer cet arrêt. Nous avons appliqué la même technique (stock-vaccin strepto-staphylo-tétragène) à deux autres malades porteurs chacun d'un petit ulcère variqueux au tiers inférieur de la jambe. Ils ont guéri sans autre traitement, mais en y adjoignant le repos au lit pendant quatre semaines.

II. — AFFECTIONS SOUS-CUTANÉES

Entre la lymphangite circonscrite à un segment de membre, avec ou sans adénite correspondante, et le phlegmon diffus à allure d'emblée inquiétante par les phénomènes généraux qui l'accompagnent, il existe une gamme de suppurations de gravité variable, depuis le panaris superficiel jusqu'aux abcès cir-

conscrits et fistules résultant de plaies ou blessures anciennes. Aussi est-ce avec une extrême fréquence que nous avons pu appliquer la méthode de vaccination locale à des malades porteurs de ces lésions, et nous avons obtenu de son emploi un bénéfice notable.

OBSERVATION 4

Maurice G..., 28 ans, vient à la salle de pansements le 4 décembre pour lymphangite de la jambe gauche, naissant sur le dos du pied et occupant tout le segment du membre, particulièrement la face externe jusqu'au-dessous du genou.

Petits ganglions non douloureux dans l'aîne correspondante, sans traînées lymphangitiques de la cuisse. Pas de plaie. Sensation de brûlure locale et rougeur uniforme. Application de pansement stock-vaccin strepto-staphylopyocyannique. Le 5 décembre, état local stationnaire, aucune extension constatée. La douleur serait moins vive. Le 6, la rougeur a uniformément pâli, plus de douleur. Le 7, tous les phénomènes inflammatoires ont disparu, desquamation de quelques fines écailles épidermiques.

OBSERVATION 5

O. L..., 23 ans, entre à l'hôpital le 8 décembre 1924 pour phlegmon de la paume de la main droite. Grosse tuméfaction palmaire et dorsale avec point fluctuant au niveau de la 4^e commissure interdigitale. Adénite axillaire. Température 39°4, très vive douleur locale, pas de sucré. Incision après anesthésie locale; trajet profond de 3 cm. Examen extemporané du pus : staphylo. Mèche de vaccin à staphylocoque pur. Le lendemain, température 38°1. Douleur moins vive, œdème moins marqué. Le 10, température 37°3. On excise aux ciseaux les bords décollés et nécrosés de la plaie. Les pansements sont continués au stock-vaccin tous

les deux jours. Peu à peu le trajet se nettoie et diminue de profondeur. Le 27, la cicatrisation est terminée et le malade sort guéri.

OBSERVATION 6

R... Albert, 33 ans, hospitalisé le 16 décembre pour fistule au tiers moyen de la face externe de la jambe droite, consécutive à une ancienne blessure de guerre (fracture du péroné par balle). Cette fistule intermittente a été traitée déjà en 1923 sans guérison. Pas de fièvre, douleur peu accusée. A la radiographie, tibia normal, péroné réséqué sur 5 cm. environ, pas de séquestre. Sous anesthésie générale, le 21 décembre, on curette le trajet n'aboutissant pas à l'os, on y injecte du stock-vaccin (l'examen du pus avait montré la présence de streptocoque et staphylocoque) et on draine par une mèche du même vaccin. Amélioration rapide, cicatrisation sans persistance de fistule; sort guéri le 9 janvier.

OBSERVATION 7

C... (Georges), 46 ans, panaris de l'index droit évoluant depuis trois semaines avec suppuration persistante; vu la première fois le 29 novembre. Deux incisions ont été pratiquées par son médecin, l'une sur la face palmaire de la 3^e phalange, l'autre à la base du doigt, de 1 cm. chacune. Peu de tuméfaction, impotence fonctionnelle totale. Le pus donne du staphylocoque pur. L'incision supérieure, agrandie vers la 2^e phalange, montre les tendons fléchisseurs nécrosés et qu'on retire par lambeaux. Mèches de stock-staphylo dans les deux incisions. Revient aux pansements tous les deux jours. La suppuration se tarit rapidement, les pansements sont pratiqués à plat à partir du 5 décembre. La guérison est achevée le 17.

OBSERVATION 8

D... (Angelo), 47 ans, hospitalisé le 20 décembre pour phlegmon du pied gauche avec grosse tuméfaction et fluctuation au niveau de la gouttière rétro-malléolaire interne. Pas de lymphangite, ni d'adénite. Douleur très vive. Température 38°6. Epiderme décollé avec phlyctène de 5 cm. de diamètre. Incision de 5 cm. sur la sonde cannelée. Pus abondant à staphylocoque. Pansements avec drainage au stock-vaccin à staphylo. Suppuration marquée pendant les cinq premiers jours. La température oscille entre 36°8 et 37°4, la douleur locale a presque disparu. A partir du 28 décembre, la suppuration tend à se tarir, la plaie est nette et se rétrécit. Le 8 janvier, le malade sort guéri.

OBSERVATION 9

Mme D..., 32 ans, admise le 29 novembre pour adéno-phlegmon du cou. Pas de fluctuation. Gros empatement sans rougeur. Glucose urinaire 7 gr. 30 par 24 heures. Température 38°. On pratique, les 30 novembre, 3 et 6 décembre, une injection intra-musculaire de propidon. Réaction générale marquée la première fois (température 40°), moindre aux injections suivantes (39°4 et 38°2). Le 8 décembre, après régime, traces de glucose. Température oscillant entre 38°-39°. Le 13, incision de 2 cm. au point fluctuant, Pus peu abondant à streptocoque. Mèches de stock-vaccin strepto. Pansement tous les jours. Le 16, la température est revenue normale, plus de glucose. La malade sort sur demande parce qu'elle ne veut plus suivre son régime. Revue à la salle de pansement avec glucose urinaire (de 3 à 5 gr. par litre) les 20 et 26 décembre. Elle pratique dans l'intervalle les pansements elle-même avec le même vaccin. Le 16 janvier, il ne persiste qu'une petite fistule, avec empatement limité, sans douleur. Aucune indication diététique n'est sui-

vie. Revue pour la dernière fois le 3 février, la guérison n'est pas achevée.

OBSERVATION 10

M... (Robert), 54 ans, hospitalisé pour fistule abdominale le 5 novembre. A présenté en juin un abcès de la paroi abdominale. Il en est résulté une fistule donnant un peu de pus à streptocoque. Température 37°-37°6. On prépare un auto-vaccin et, à partir du 19 novembre, on applique les pansements avec drainage par mèche. La température oscille pendant sept jours entre 37° et 38°, puis se maintient entre 36°6 et 37°3 à partir du 8^e jour. Les bords atones et grisâtres de la fistule se modifient favorablement, le trajet diminue de profondeur; le 12 décembre, le malade guéri rentre chez lui.

III. — AFFECTIONS VISCÉRALES, GYNÉCOLOGIQUES ET GLANDULAIRES

Nous avons employé la vaccination locale au cours d'appendicites suppurées, d'infections utérines, d'abcès du sein; mais la pluralité des traitements simultanément institués ne nous permet pas d'apprécier avec autant de netteté la valeur de la méthode. Quoiqu'il en soit, nous avons tenu à citer quelques observations que nous avons recueillies.

OBSERVATION 11

J... (Jean), 45 ans, opéré d'appendicite le 23 décembre 1924. On trouve un appendice perforé avec fausses membranes et collection purulente de petit volume. Ablation de l'appendice. On place deux mèches au stock-vaccin (staphylo-

strepto-entérocoque-colibacille). Suites opératoires apyretiques. Chaque jour, on injecte dans la profondeur de la plaie 5 cme. du même vaccin. Les mèches sont retirées définitivement le 6^e jour. Le 8^e jour, le malade présente une éruption urticarienne étendue mais peu accentuée, avec température à 39°. Disparition des phénomènes en 24 heures. Guérison sans autre incident.

OBSERVATION 12

M^{me} G... accouche normalement à terme chez elle le 13 septembre 1924. La température monte brusquement à 39° le 3^e jour. Etat général grave. Un premier curettage est pratiqué à domicile. Elle arrive à l'hôpital le lendemain (17 septembre). Signes généraux très accusés. Vomissements. Météorisme. Pouls filant à 130. Température oscillant entre 39°5 et 40°5. Utérus mou. Lochies non fétides. Un deuxième curettage est pratiqué d'urgence : débris peu abondants de membranes. On place dans l'utérus un drain et deux mèches de stock-vaccin à streptocoque. Glace sur l'abdomen. Sérum physiologique. Toutes les deux heures, on injecte par le drain une ampoule de 5 cc. de vaccin. Etat stationnaire durant cinq jours : la respiration reste superficielle, le pouls rapide et faible (130-140), la température élevée (40°). Les signes d'une intoxication sévère persistent. Le traitement est continué. Le pouls se ralentit à partir du 24 septembre et ne dépasse plus 120. Il est mieux frappé. La température oscille faiblement autour de 40°. A partir du 28, on remplace le stock-vaccin par un auto-vaccin à streptocoque. Le même jour, ébauche de chute thermique. La température oscille plus largement, descendant tantôt à 38° pour remonter au voisinage de 40°. L'état général est meilleur; l'utérus est plus dur, le col moins ouvert. Progressivement le pouls descend, il est à 90 le 6 octobre. A la même date, la température est revenue à 37°-37°5. Les pansements et la glace sont supprimés le 10 octobre. La malade

reprend des forces rapidement. Elle sort guérie le 19 octobre.

OBSERVATION 13

M^{me} C..., avortement provoqué au cours du premier mois. Faciès grippé. Abdomen météorisé, pouls 140, très faible, température 39°6. Curettage ramenant quelques débris ovulaires. Mèche au vaccin à streptocoque avec drain *in utero* et injection de vaccin toutes les trois heures. Sérum physiologique. Le 19, température 38°6, pouls 110. Le 25, température 37°6, pouls 96. Suppression du vaccin le 30 décembre. La malade sort en bonne santé le 3 janvier.

Trois autres malades, traitées de la même façon pour avortement de 4 à 6 semaines, mais avec phénomènes infectieux moins accentués, ont guéri en 10 à 12 jours.

OBSERVATION 14

L... (Françoise), 21 ans, abcès du sein évoluant depuis 8 à 10 jours. Hospitalisée le 5 janvier. Température 39°, très vive douleur locale. Incision de 2 cm., évacuation de pus abondant (streptocoque). On bourre la cavité de l'abcès de mèches imbibées de stock-vaccin. Chaque jour, pansement identique. Disparition presque immédiate des douleurs et de la température. La guérison est obtenue le 20 janvier.

IV. — AFFECTIONS OSSEUSES

Fractures infectées et ostéomyélite sont les deux lésions osseuses particulièrement graves, et à évolution toujours longue qui mettent souvent en échec les traitements les mieux dirigés. La vaccination locale nous a donné, au cours des premières, des résultats

encourageants; au cours de la seconde le traitement opératoire a conservé l'importance primordiale qui lui est reconnue.

OBSERVATION 15

Paul M..., 36 ans, fracture compliquée du tiers moyen de la jambe droite le 28 novembre. On incise la peau au niveau du foyer de fracture. Nettoyage de la plaie, drainage par crins de Florence et réunion de la peau au fil d'argent. Jambe en gouttière. Trois jours après : température 38°5, douleur locale vive. On trouve une zone rouge de 8 cm. entourant le foyer; la suppuration est abondante, la peau ne s'est pas réunie. Après examen du pus donnant du staphylocoque, on place des mèches au stock-vaccin. Pansement tous les jours. Le 7 décembre : température à 37°8. Plus d'inflammation locale. Douleur moins vive. La suppuration persiste; le trajet conduit sur l'os. Application d'un appareil de Delbet. Le 13 janvier, une fistule persiste. La radiographie permet de voir un petit séquestre du tibia qui est retiré sous anesthésie le 15 janvier. Une ébauche de consolidation s'est faite. Avant de refermer la plaie, on arrose de vaccin le foyer d'infection, après curettage du trajet fistuleux. Une mèche de vaccin est mise en place pendant 48 heures. Cicatrisation totale en douze jours. Le malade rentre chez lui porteur d'un appareil de marche de Delbet le 22 janvier.

OBSERVATION 16

Georges V..., 11 ans, est admis pour ostéomyélite le 10 décembre. Depuis cinq jours, douleurs intolérables au niveau de l'extrémité inférieure du tibia gauche. Tuméfaction, empâtement dur, rougeur violacée. Température 39°6. Trépanation de l'os au tiers inférieur : quelques gouttes de pus, le périoste est décollé sur le tiers moyen, on fait sauter

une lame osseuse sur toute cette étendue. Curettage du canal médullaire. L'os et la plaie sont arrosés de stock-vaccin staphylocoque et bourrés de mèches. Détente des phénomènes généraux et de la douleur. Le 23 décembre, la température oscille entre 37°4 et 38°2. La plaie est nette, mais l'épiphyse inférieure donne encore du pus. On commence l'application d'un auto-vaccin (staphylo). Dans la suite, la partie supérieure de la plaie se comble. Le 16 janvier, la suppuration provenant de l'extrémité inférieure de l'os n'est pas tarie.

CHAPITRE III

VACCINATION PRÉVENTIVE PLAIES ET FRACTURES EXPOSEES

Nous avons cherché à vacciner préventivement les plaies et les fractures exposées afin de voir si l'infection habituelle dans ces cas ne pourrait être évitée.

OBSERVATION 17

G... (Pierre), 38 ans, fracture compliquée de la jambe au tiers inférieur. Plaie cutanée de 2 cm. d'étendue. Après incision et nettoyage du foyer avec un stock-vaccin (streptostaphylo-pyocyanique), ostéosynthèse par une lame et quatre vis. La peau présente à ce niveau des cicatrices de brûlures par liquides enflammés (blessure de guerre). On fait une suture au fil d'argent à points espacés sans drainage. Suites opératoires apyrétiques. Pas d'infection locale.

OBSERVATION 18

D... (Albert), 86 ans, plaie profonde de la région temporale gauche et de la joue en Y, de 13 cm. environ. Débris de verre et souillure de la plaie par de la terre. Hémostase. Lavage minutieux au sérum physiologique, puis au stock-vaccin (streptostaphylo-pyocyanique). Suture au fil d'argent avec drainage au crin de Florence. Sérum antitétanique. Les

crins sont retirés au bout de 48 heures. Aucune suppuration
Réunion par première intention.

OBSERVATION 19

D... (Hippolyte), 41 ans, chute de bicyclette le 26 mai. Plaie du cou par le sommet aigu de pieux de bois formant palissade. Plaie médiane sus-hyoïdienne, de 12 cm., communiquant avec la bouche. Tissus dilacérés. Excision des parties confuses. Hémostase. Régularisation des bords de la plaie. Lavage au vaccin streptocoque. Mèche du même vaccin. Suture totale. Sérum antitétanique. Pas de suppuration, sort guéri le 12 juin.

OBSERVATION 20

M^{me} G..., 34 ans, troubles cérébraux. Plaie médiane du cou de 10 cm., par coup de rasoir, le 28 août. Amenée à l'hôpital avec un pansement constitué de lambeaux de linge sale. Hémostase. Nettoyage au sérum physiologique, puis lavage au vaccin à streptocoque. Suture totale. Réunion par première intention. Sort guérie de cette lésion le 12 septembre.

Cet essai de vaccination préventive nous a paru intéressant à signaler, et nous continuons à traiter ainsi nombre de plaies de diverse nature, dont les contages septiques sont manifestes (souillures telluriques, blessures accidentelles chez des manœuvres). La réunion sans infection est habituelle.

TROISIEME PARTIE

RESULTATS

Les phénomènes locaux, observés au cours des affections variées que nous avons traitées par vaccination locale, étaient constituées par de la douleur, souvent très vive, par une tuméfaction ou une zone rouge et indurée d'étendue variable, par l'élimination de pus ou de lambeaux nécrosés, par l'atonie réparatrice des tissus lésés qui retardait la cicatrisation, et dans les cas d'infection utérine, par la mollesse de l'organe et un écoulement de mauvaise odeur.

Chez presque tous nos malades, qui ressentait une douleur cuisante, lancinante très pénible, les premières applications de vaccin ont amené une détente marquée de la douleur et de l'état psychique qui l'accompagne. La rougeur et la tuméfaction ont régressé avec d'autant plus de régularité qu'elles relevaient d'affections superficielles (lymphangite, abcès), dans lesquelles il était possible de vacciner sur une surface étendue, ou de drainer largement le foyer.

Dans les infections utérines, la meilleure manifestation de l'amélioration de l'état local nous fut fournie par la diminution de la cavité utérine, la consistance ferme du corps, la fermeture du col. Parallèlement, l'état général de nos malades s'est modifié favorablement avec netteté. La chute de température a été le plus souvent rapide et définitive. L'appétit renaissant au bout de quelques jours, le sommeil réparateur permettaient aux malades d'attendre avec plus de calme et de confiance l'achèvement de leur guérison.

Nous n'avons observé qu'un seul incident : ce fut la poussée urticarienne fébrile signalée à l'observation 2, survenue le huitième jour du traitement. Le malade n'ayant jamais eu de poussée semblable, et n'ayant reçu aucun sérum ou médicament susceptible de justifier cet accident, nous en avons imputé la responsabilité au vaccin. Cependant des mèches vaccinales et des drains ont été placés à plusieurs reprises chez des opérés analogues (deux appendicites suppurées avec appendice perforé, une appendicite avec péritonite généralisée chez un enfant de 10 ans, auquel il fut pratiqué une incision médiane et une incision latérale largement drainées et irriguées toutes les deux) nous n'avons eu aucun accident.

Tout en enregistrant les résultats favorables obtenus, nous les avons comparés à ceux observés en traitant des lésions semblables par d'autres méthodes. Cette comparaison nous permet d'accorder la préférence à la vaccination locale dans toutes les inflammations superficielles, au cours desquelles la répar-

tition en nappe du vaccin jügule rapidement l'infection; elle nous autorise à la conseiller dans les ulcères ou trajets fistuleux, atones, que nous avons vus guérir sous son influence, alors que d'autres essais thérapeutiques avaient échoué. Dans les infections graves, enfin, où l'intervention chirurgicale est indiquée, la vaccination par irrigation intermittente des foyers infectieux nous a paru préférable au drainage simple, avec ou sans adjonction d'antiseptiques.

Les tissus irrigués ne nous ont jamais paru souffrir de son action, contrairement à ce qui se produit avec les antiseptiques chimiques, qui causent parfois de l'irritation locale et des phénomènes d'intoxication générale.

En ce qui concerne les stock-vaccins et les auto-vaccins, nous devons dire que nous n'avons pas observé de différence entre leur action. Les premiers ont notre prédilection parce qu'ils sont d'un emploi commode et que tout praticien peut en avoir quelques ampoules avec lui ou se les procurer sans difficulté. Un examen du pus sur lame suffit à révéler le microbe pathogène. Les seconds nécessitent un prélèvement microbien, des cultures longues sur milieux appropriés, la filtration des bouillons, leur mise en ampoules, toutes opérations délicates qui ne peuvent être faites que par un technicien expérimenté, dans un laboratoire spécialement aménagé; et, de plus, leur préparation demande un délai minima de dix jours environ.

CONCLUSIONS

La conception de l'immunité, état corrélatif de réactions cellulaires locales spécifiques, est le résultat de travaux expérimentaux qui, jusqu'à ce jour, n'ont pas reçu entière confirmation en pathologie humaine, au moins en ce qui concerne la plupart des infections pyogènes.

Sans préjuger de son mode d'action, la vaccination locale par contact mérite de retenir l'attention pour les raisons suivantes :

Elle jugule rapidement des phénomènes inflammatoires locaux dont l'évolution n'était pas douteuse;

Elle tarit des suppurations et cicatrise des lésions qui ont résisté à l'action d'autres moyens;

Elle ne produit aucune réaction locale ou générale fâcheuse et redoutée du malade;

Elle ne présente, de par l'état général des individus, aucune contre-indication;

Elle n'est pas nocive pour les tissus et peut être confiée à des mains inexpérimentées, sans surveillance médicale stricte;

Sa technique est d'une extrême simplicité.

Sans prétendre voir dans la vaccination locale une panacée universelle qui réalise la guérison merveilleuse des infections chirurgicales, nous la considérons, en définitive, comme une méthode qui n'est pas encore jugée, susceptible de modifications quant à sa technique et au mode de préparation des vaccins, et sur laquelle il y a lieu de poursuivre les essais cliniques et les recherches expérimentales.

Vu Bon à imprimer
Le Président de Thèse,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

- AÏTOFF (M.). — Inoculation du charbon par la muqueuse conjonctivale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1922.)
- BASS (A.). — Essai de vaccinothérapie par voie cutanée. (*Société de Biologie*, 2 juin 1923.)
- De la vaccinothérapie au moyen des pansements d'origine microbienne. (*Société de Biologie*, 30 juin 1923.)
- BASS (A.), BROUET et SOUPAULT. — Les pansements antimicrobiens dans la pratique humaine. (*Presse Médicale*, 16 janvier 1924.)
- BESREDKA et M^{lle} BASSECHES. — Des virus sensibilisés. Vaccination antiparatyphique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1918.)
- BESREDKA. — Du mécanisme de l'infection dysentérique. Vaccination contre la dysenterie par voie buccale. Nature de l'immunité anti-dysentérique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1919.)
- Reproduction des infections paratyphique et typhique. Sensibilisation au moyen de la bile. (*Annales de l'Institut Pasteur*, août 1919.)
- De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1919.)
- Infection et immunisation par voie buccale contre la dysenterie et les états typhoïdes. (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 29 février 1920.)

- Infection et vaccination par voie trachéale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1920.)
- Vaccination par voie cutanée. Charbon (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1921.)
- Vaccination par voie buccale. (*Paris Médical*, 3 juin 1922.)
- Immunité générale par immunisation locale. (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 30 juin-15 juillet 1922.)
- De la vaccination locale. (*Paris Médical*, 2 décembre 1922.)
- Etude sur l'immunité locale. Staphylocoque. Cuti-vaccination et cuti-immunité. (*Soc. de Biologie*, 19 mai 1923.)
- Le pansement staphylococcique. (*Soc. de Biologie*, 2 juin 1923.)
- L'expérience de La Flèche; à propos de la vaccination anti-typhique. (*Soc. de Biologie*, 7 juillet 1923.)
- Quelques considérations sur le mécanisme de l'immunité locale. (*Soc. de Biologie*, 8 décembre 1923.)
- De l'immunité locale. (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 31 mars 1924, 15 avril 1924.)
- De l'immunité locale : cuti-vaccination et pansements spécifiques. (*Presse Médicale*, 12 juillet 1924.)
- Pansements spécifiques. Etude sur l'immunité locale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1924.)
- BESREDKA et URBAIN. — Etude sur l'immunité locale : le pansement anti-streptococcique. (*Soc. de Biologie*, 21 juillet 1923.)
- BLOCH (Marcel). — Une nouvelle conception de l'immunité. L'immunité locale de Besredka. (*Pratique Médicale Française*, juin 1914.)
- BESREDKA et DE TRÉVISE. — De la vaccination du cobaye contre le sang charbonneux. (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1922.)
- BROCQ-ROUSSEU et URBAIN. — Cuti-vaccination, cuti-immu-

- nité anti-charbonneuse chez le cheval (*Soc. de Biologie*, 2 juin 1923.)
- BROcq-ROUSSEU, FORGEOT et URBAIN. — Vaccination contre le charbon par la voie cutanée chez le cheval. (*Soc. de Biologie*, 21 juillet 1923.)
- Rapidité de la vaccination du cheval contre le charbon par la voie cutanée. (*Soc. de Biologie*, 20 octobre 1923.)
- Sur la cuti-immunité due à la cuti-vaccination anti-charbonneuse chez le cobaye. (*Soc. de Biologie*, 17 mai 1924.)
- Vaccination contre le streptocoque par la voie cutanée. (*Soc. de Biologie*, 23 juin 1923.)
- CALMETTE. — Les vaccinations microbiennes par voie buccale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1923.)
- CALMETTE et GUÉRIN. — Recherches sur la vaccine expérimentale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, page 161.)
- CARRÈRE. — Vaccination locale dans les dacrocystites. (*Bull. de la Soc. d'Ophthalmologie de Paris*, mars 1924.)
- CHEINISSE. — Pour la vaccination anti-typhique. (*Presse Médicale*, 11 mars 1922.)
- COURMONT et ROCHAIX. — De l'immunisation anti-toxique par la vaccination anti-typhique intestinale (*Académie des Sciences*, 20 mars-10 avril 1911.)
- COUVELAIRE, LÉVY-SOLAL et SIMARD. — Antisepsie utérine par un filtrat de cultures de streptocoques en bouillon dans l'infection puerpérale. (*Bulletin de la Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, n° 4, 1924, p. 232.)
- DAKEINE. — Agglutination reaction against typhoid fever *Lancet*, 4 sept. 1915.
- DELAGER. — De l'immunité locale à l'immunité générale : Tendances modernes à expliquer l'infection et l'immunité par un processus de réaction localisée : vaccination locale. (*Presse Médicale*, 1924, n° 1.)
- DELAGER et REVERCHON. — De l'auto-vaccination en otorhino-laryngologie. (*Congrès d. O. R. L.*, août 1922.)

- DIETRICH. — Resorption von Tetanusgift durch den Darm. (*Klin. Woch.*, juin 1922.)
- DOPTER. — Vaccination préventive contre la dysenterie bacillaire. (*Soc. de Biologie*, 1908; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1909.)
- GAMALEJA. — Sur la question de la vaccination contre le choléra. (*La Médecine Prophylactique*, Karkoff, 11 février 1922.)
- GARAVAGLIA. — Sulla vaccinazione per via boccale contro il tifo, il colera, e la dissenteria. (*Il Policlinico*, 2 octobre 1922.)
- GAY (Fr.). — Immunité locale. Streptocoque. (*Journ. Of. Immunology*, janvier 1923.)
- GLOTOFF. — L'immunisation contre le choléra par voie buccale. (*Soc. de Biologie*, 7 juillet 1923.)
- GRATIA. — Phagocytose et immunité locale. (*Soc. de Biologie*, 20 octobre 1923.)
- KORCHOUN. — Sur la question de la vaccination contre le choléra. (*La Médecine Prophylactique*, Karkoff, octobre-novembre 1922.)
- LANGERON. — Immunité et vaccinothérapie locale. (*Clinique et Laboratoire*, 20 décembre 1924.)
- DE LAVERGNE. — Etude sur la période d'incubation de l'infection typhoïde. (*Annales de Médecine*, mai 1923.)
- LÉGER et BAURY. — Vaccination contre la peste par voie buccale. (*Soc. de Pathologie*, 11 juillet 1923.)
- LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. — Pathologie des épithéliocœques neurotropes. (*Académie des Sciences*, novembre 1921.)
- LÉVY-SOLAL, SIMARD et LELOUP. — Traitement de l'infection puerpérale par un filtrat de culture de streptocoque en bouillon. (*Soc. de Biologie*, 23 février 1924.)
- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Sur la vaccination anti-typhique par voie gastro-intestinale. (*Académie des Sciences*, janvier 1914; *Soc. de Thérapeutique*, janvier 1915.)

- LYON (G.). — Ce que tout Médecin doit savoir de la vaccinothérapie. (*Bulletin Médical*, 5 août 1922.)
- MAKAROFF. — Anaphylaxie par voie intestinale; rôle de la bile. (*Soc. de Biologie*, 30 juin 1923.)
- MALLIE (H.). — *Les Infections paratyphiques et gaertnériennes*, Maloine, éditeur, 1923.
- MARMASSE (R.). — De l'emploi des bouillons vaccins filtrés dans le traitement des pleurésies purulentes. (*Mém. de la Soc. Nation. de Chirurgie*, 25 juin 1924.)
- MASAKI. — Mécanisme de l'infection cholérique et de la vaccination contre le choléra par voie buccale. (*Soc. de Biologie*, 11 mars 1922.)
- MUTERMILCH et LAVEDAN. — Traitement des infections streptococciques secondaires des cancers et principalement des cancers du col utérin par les auto-vaccins locaux. (*Soc. de Biologie*, 30 juin 1923.)
- NICOLE et CONSEIL. — Vaccination préventive par voie digestive chez l'homme. (*Académie des Sciences*, 13 mars 1922.)
- Vaccination par voie digestive chez l'homme dans la dysenterie bacillaire et la fièvre méditerranéenne. (*Annales de l'Institut Pasteur*, août 1922.)
- GEORGES (Paul). — Une intéressante question d'actualité. (*Index Médical*, février 1924.)
- POTOCKI et FISCH. — Application locale d'un auto-vaccin dans l'infection puerpérale. (*Bulletin de la Soc. d'Obstétr. et de Gynécolog. de Paris*, n° 5, 1924, p. 346, et n° 7, 1924, p. 483.)
- RAYNAUD. — Vaccination préventive par voie digestive. (*Bull. Sanitaire*, Algérie, 15 octobre 1922.)
- REBATTU, LANGERON et PROBY. — Vaccinothérapie locale dans l'ozène. (*Soc. Méd. des Hôpît. Lyon*, 16 octobre 1923.)
- RIVALIER. — Recherches sur l'immunité locale cutanée, vis-à-vis du streptocoque chez le lapin. (*Soc. de Biologie*, 13 octobre 1923.)

- SANARELLI. — De la pathogénie du choléra. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1919-1920-1921.)
- TANON. — La vaccination anti-typhique par voie digestive (*Revue Méd. Franç.*, 5 novembre 1921.)
- THIERRY et DIENERT. — Epidémie de fièvre typhoïde et assainissement de Valenciennes. (*Annales d'Hygiène*, 6 juin 1923.)
- VAILLANT. — Note sur la vaccination anti-typhoïdique par l'entéro-vaccin bilié. (*Rev. d'Hygiène*, janvier 1922, et *Ann. de l'Institut Pasteur*, 20 février 1922.)
- VINCENT (H.). — La vaccination anti-typhoïdique. (*Journ. Méd. Français*, 1913.)
- VITOUX. — Vaccination anti-typhoïdique par l'entéro-vaccin bilié. (*Presse Médicale*, 4 février 1922.)
-

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE. — ÉTUDE THÉORIQUE.....	13
CHAPITRE PREMIER. — Conception générale de l'immu- nité... ..	13
CHAPITRE II. — Les Vaccins injectables.....	19
CHAPITRE III. — L'Immunité locale.	24
CHAPITRE IV. — Les Vaccins locaux.....	32
DEUXIÈME PARTIE. — ÉTUDE CLINIQUE.....	36
CHAPITRE PREMIER. — Technique et indications de la vaccination locale	36
CHAPITRE II. — Vaccination curatrice. — Observa- tions	39
CHAPITRE III. — Vaccination préventive. Plaies et fractures exposées.....	51
TROISIÈME PARTIE. — RÉSULTATS.....	53
CONCLUSIONS	56
BIBLIOGRAPHIE	58
